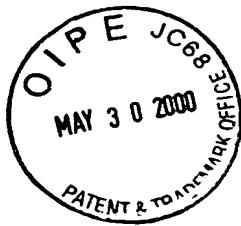


Jozsef BARKOCZY, et al.
09/485, 441
February 11, 2000
1060 - 0136P
Birch, Stewart, Kasasch +
Birch, LLP
703/205-8000



MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

ELSŐBBSÉGI TANÚSÍTVÁNY

Ügyszám: P9701382

A Magyar Szabadalmi Hivatal tanúsítja, hogy

EGIS Gyógyszergyár Rt., Budapest,

Magyarországon

1997. 08. 12. napján 25851/97 iktatószám alatt,

Új 7,8-dihidro-8-metil-9H-1,3-dioxolo-[4,5-h][2,3]-benzodiazepin-származékok, ilyen hatóanyagot tartalmazó gyógyászati készítmény, és eljárás a hatóanyag előállítására

című találmányt jelentett be szabadalmazásra.

Az idefűzött másolat a bejelentéssel egyidejűleg benyújtott melléklettel mindenben megegyezik.

Budapest, 2000. év 02. hó 25. napján

A handwritten signature in black ink, appearing to read "M. J. R." followed by a short horizontal line.
a Szabadalmi Főosztály vezetője

The Hungarian Patent Office certifies in this priority certificate that the said applicant(s) filed a patent application at the specified date under the indicated title, application number and registration number. The attached photocopy is a true copy of specification filed with the application.

1382/97

ELSŐBSCÉGI PÉLDÁNY

2008.05.1.

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A2

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

ÚJ 7,8-DIHIDRO-8-METIL-9H-1,3-DIOXOLO[4,5-h][2,3]-BENZODIAZEPIN-SZÁRMAZÉKOK, ILYEN HATÓANYAGOT TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY, ÉS ELJÁRÁS A HATÓANYAG ELŐÁLLÍTÁSÁRA

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT., BUDAPEST

Feltalálók:

dr.Greff Zoltán	18,8 %	Budapest,
dr.Barkóczy József	18,8 %	Budapest,
Dr.Simig Gyula	4,9 %	Budapest,
Balázs László	1,5 %	Budapest,
Domán Imre	1,5 %	Budapest,
dr.Kótay Nagy Péter	1,5 %	Vác,
Rátkai Zoltán	1,5 %	Budapest,
dr.Seres Péter	1,5 %	Budapest,
dr.Szabó Géza	8 %	Budapest,
Gacsályi István	5 %	Budapest,
Gigler Gábor	5 %	Budapest,
dr.Gyertyán István	5 %	Budapest,
dr.Lévay György	4 %	Budakeszi,
Kovács Attila	5 %	Dorog,
dr.Simó Annamária	4 %	Budapest,
Szabados Tamás	4 %	Budapest,
dr.Egyed András	4 %	Budapest,
dr.Végh Miklós	3 %	Budapest,
dr.Tihanyi Károly	3 %	Budapest.

A bejelentés napja: 1997. 08.12.

A találmány új 7,8-dihidro-8-metil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-származékokra, ilyen hatóanyagot tartalmazó gyógyászati készítményre, és a hatóanyag előállítására szolgáló eljárásra vonatkozik.

Közelebbről, a találmány tárgyát új (I) általános képletű 7,8-dihidro-8-metil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-származékok és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóik képezik, ahol

R¹ jelentése egy -(CH₂)_n-CO- (CH₂)_m-R általános képletű csoport, ahol

R jelentése halogénatom, piridilcsoport vagy egy -NR³R⁴ általános képletű csoport, ahol

R³ és R⁴ jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxicskoprt, aminocsoprt, adott esetben egy vagy két 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoport, vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenilcsoporttal vagy egy 5- vagy 6-tagú telített heterociklusos csoporttal helyettesített, ahol a heterociklusos csoport heteroatomként 1-3 nitrogénatomot vagy egy nitrogén- és egy oxigénatomot tartalmaz és adott esetben fenilcsoporttal helyettesített, amely adott esetben 1-3 szubsztituenst hordoz, ahol a szubsztituens 1-4 szénatomos alkoxicskoprt, vagy

R³ és R⁴ a szomszédos nitrogénatommal és adott esetben egy további nitrogén- vagy oxigénatommal együtt egy 5- vagy 6-tagú, telített vagy telítetlen heterociklusos csoportot képez, amely adott esetben fenilcsoporttal helyettesített, ahol a fenilcsoport adott esetben 1-3 szubsztituenst hordoz, amely 1-4 szénatomos alkoxicskoprt,

n értéke 0, 1 vagy 2,

m értéke 0, 1 vagy 2,

R² jelentése nitrocsoprt, aminocsoprt vagy (1-4 szénatomos alkanoil)-amino-csoprt.

A 2,3-benzodiazepinek körében számos biológiaileg hatásos vegyület vált ismertté.

A 155 572 lsz. magyar illetve az 1 202 579 sz. nagy-britanniai szabadalmi leírásból ismert az anxiolitikus hatású tofisopam, amely 1-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-ethyl-7,8-dimetoxi-4-metil-5H-2,3-benzodiazepin. Az ismert vegyület az 1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin gyűrűrendszerét nem tartalmazza.

A 186 760 lsz. magyar szabadalmi leírásból ismertek - többek között - 7,8-dihidro-8-metil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-származékok, amelyek központi idegrendszeri hatással rendelkeznek. Az ismert vegyületek előállítása a megfelelő 8-metil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-származék redukciójával történik.

Különféle helyettesített 8-metil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]-benzodiazepin-származékokat ismertet a 191 698 lsz. magyar illetve a megfelelő 2 162 184 sz. nagy-britanniai szabadalmi leírás. Az ismert vegyületek antiagresszív és anxiolitikus hatásúak.

A 191 702 lsz. magyar szabadalmi leírás új eljárást ismertet antiagresszív hatású, részben új 8-metil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-származékok előállítására. Eszerint a megfelelően helyettesített 2-acetonil-4,5-metiléndioxi-benzofenont feleslegben vett hidrazin-hidráttal reagáltatják.

Antidepresszáns és antiparkinson hatású további 7,8-dihidro-8-metil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-származékok ismertek a 206 719 lsz. magyar szabadalmi leírásból.

Némelyik 2,3-benzodiazepin-származék a hatását az AMPA/kainát receptorok nemkompetitív gátlásával fejt ki [Donevan S.D. és munkatársai, J. Pharmacol. Exp. Ther., 271, 25-29 (1994)].

A szakirodalomból ismert, hogy a központi idegrendszer akut és krónikus megbetegedéseiben az AMPA/kainát receptorok fontos szerepet játszanak. Ezen receptorok gátlásával izomrelaxáns, neuroprotektív és görcsgátló hatás érhető el [Vizi E.S. és munkatársai, CNS Drug Reviews, 2, 91-126 (1996); Lees G.L., CNS Drugs, 5, 51-74 (1996)].

A találmány célja olyan új 2,3-benzodiazepin-származékok előállítása, amelyek hatékonyabbak az ismert 2,3-benzodiazepin-származékoknál, illetve kevésbé toxikusak azoknál.

Azt találtuk, hogy a fenti célt elérjük az új (I) általános képletű 7,8-dihidro-8-metil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-származékokkal, amelyek nem-kompetitív AMPA/kainát antagonista hatásuknál fogva jelentős izomrelaxáns, neuroprotektív és görcsgátló hatással rendelkeznek és potenciálisan minden olyan betegség esetén alkalmazhatók (így például, epilepszia, izomspaszticitással járó kórképek, különféle neurodegeneratív betegségek, stroke), ahol az AMPA/kainát receptorok gátlása kedvező hatású.

A leírásban és az igénypontokban a szubsztituensek jelentésénél halogénatomon elsősorban fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot, előnyösen fluor- vagy klóratomot értünk.

Az 1-4 szénatomos alkilcsoport metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, szek.-butil-, tercier-butil- vagy izobutilcsoport. Előnyösen az 1-4 szénatomos alkilcsoport jelentése metil-, vagy etil-csoport.

Az 1-4 szénatomos alkoxicscsoport elsősorban metoxi-, etoxi-, n-propoxi- vagy n-butoxicscsoport, előnyösen metoxicscsoport.

Az 1-4 szénatomos alkanoilcsoporton elsősorban formil-, acetil- és n-propionil-csoportot értünk. Előnyösen az 1-4 szénatomos alkanoilcsoport jelentése acetil- vagy propionilcsoport.

A 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport, előnyösen ciklopropilcsoport.

A heteroatomként 1-3 nitrogénatomot vagy egy nitrogén- és egy oxigénatomot tartalmazó, 5- vagy 6-tagú telített heterociklusos csoporton például pirrolidinil-, piperidinil-, piperazinil-, imidazolil-, triazolil- vagy morfolinocsoportot értünk.

A piperazinilcsoport másik nitrogénatomja célszerűen helyettesített.

Az R³ és R⁴ helyettesítőknek a szomszédos nitrogénatommal együttes jelentésében az 5- vagy 6-tagú, telített vagy telítetlen heterociklusos csoporton olyan heterociklusos csoportot értünk, amely egy vagy két nitrogénatomot vagy egy nitrogén- és egy oxigénatomot tartalmaz heteroatomként, és a heterociklusos gyűrű kettőskötést nem tartalmaz vagy egy vagy több kettőskötést tartalmaz. A heterociklusos csoport nitrogénatomja vagy egyik nitrogénatomja kapcsolódik az R¹ definiciójában szereplő karbonilcsoporthoz vagy alkiléncsoporthoz. Ilyen heterociklusos csoport például a pirrolidinil-, piperidinil-, piridil-, morfolino-, piperazinilcsoport stb. A fenti heterociklusos csoport előnyösen pirrolidinil-, piridil-, morfolino- vagy piperazinilcsoport, különösen előnyösen piperazinilcsoport. Ez utóbbi másik nitrogénatomja előnyösen helyettesített.

Gyógyászatilag elfogadható savaddíciós són gyógyászatilag alkalmas szerves savval, például sósavval, brómhidrogénsavval, kénsavval, foszforsavval stb., vagy gyógyászatilag alkalmas szerves savval, például hangyasavval, ecetsavval, fumársavval, maleinsavval, tejsavval, almasavval, borkösavval borostyánkösavval, citromsavval, metán-szulfonsavval stb. alkotott savaddíciós sót értünk.

A találmány az (I) általános képletű vegyületek valamennyi izomerjére és ezek keverékeire is kiterjed.

Az (I) általános képletű vegyületek izomerjein a legalább egy királis centrum jelenléte miatt minden két enantiomert, továbbá bizonyos szubsztituciók során adott esetben fellépő izomériák miatt az E és Z izomereket, diasztereomereket, tautomereket, és ezek keverékét, mint például racemát, is értjük.

Az (I) általános képletű vegyületek egy előnyös alcsoporthát azok a 7,8-dihidro-8-metil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-származékok és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóik képezik, ahol

R¹ jelentése egy -(CH₂)_n-CO- (CH₂)_m-R általános képletű csoport, ahol

R jelentése klóratom, piridilcsoport vagy egy -NR³R⁴ általános képletű csoport, ahol

R³ és R⁴ jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom, ciklopropil-csoport, 1-4 szénatomos alkoxicsoport, aminocsoport, adott esetben egy vagy két metilcsoporttal helyettesített fenilcsoport, vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenilcsoporttal vagy egy 5- vagy 6-tagú telített heterociklusos csoporttal helyettesített, ahol a heterociklusos csoport heteratomként egy vagy két nitrogénatomot vagy egy nitrogén- és egy oxigénatomot tartalmaz és adott esetben fenilcsoporttal helyettesített, amely adott esetben 1-3 metoxicsoporttal helyettesített, vagy

R³ és R⁴ a szomszédos nitrogénatommal és adott esetben egy további nitrogén- vagy oxigénatommal együtt egy 5- vagy 6-tagú telített vagy telítetlen heterociklusos csoportot képez, amely adott esetben fenilcsoporttal helyettesített, ahol a fenilcsoport adott esetben 1-3 metoxicsoporttal helyettesített,

n értéke 0, 1 vagy 2,

m értéke 0, 1 vagy 2,

R² jelentése nitrocsoport vagy aminocsoport.

E 7,8-dihidro-8-metil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-származékok és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóik közül célszerűek azok a vegyületek, ahol az (I) általános képletben

R³ jelentése hidrogénatom,

R⁴ jelentése ciklopropilcsoport, metoxicsoport vagy aminocsoport,

n értéke 0,

m értéke 0,

R² jelentése aminocsoport.

Az (I) általános képletű 7,8-dihidro-8-metil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-származékokat úgy állítjuk elő, hogy

- a) az R¹ helyén egy -(CH₂)_n-CO- (CH₂)_m-R általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol R jelentése halogénatom vagy piridilcsoport, n értéke 0,1 vagy 2, m értéke 0, 1 vagy 2, R² jelentése nitrocsoport, a (III) képletű 7,8-dihidro-8-metil-5-(4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepint egy (VI) általános képletű reagenssel, ahol Y jelentése kilépő csoport, R⁵ jelentése halogénatom vagy piridilcsoport, reagáltatjuk; vagy
- b) az R¹ helyén egy -(CH₂)_n-CO- (CH₂)_m-R általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol R jelentése imidazolilcsoport, n értéke 0, m értéke 0, R² jelentése nitrocsoport, a (III) képletű 7,8-dihidro-8-metil-5-(4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepint 1,1'-karbonil-diimidazollal reagáltatjuk; vagy
- c) az R¹ helyén egy -(CH₂)_n-CO- (CH₂)_m-R általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol R jelentése egy -NR³R⁴ általános képletű csoport, ahol R³, R⁴, n és m jelentése az (I) ál-

talános képletnél megadott, R^2 jelentése nitrocsoport, a (III) képletű 7,8-dihidro-8-metil-5-(4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepint egy (VI) általános képletű reagenssel, ahol Y és R^5 jelentése, egymástól függetlenül, kilépő csoport, n és m jelentése a fenti, reagáltatjuk, majd a képződő (IV) általános képletű benzodiazepin-származékot, ahol X jelentése kilépő csoport, n és m jelentése a fenti, egy (VII) általános képletű aminnal, ahol R^3 és R^4 jelentése a fenti, reagáltatjuk;

és kívánt esetben egy kapott, R^2 helyén nitrocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet, ahol R^1 jelentése az (I) általános képletnél megadott, redukcióval az R^2 helyén aminocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté alakítunk,

és kívánt esetben egy kapott, R^2 helyén aminocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet, ahol R^1 jelentése az (I) általános képletnél megadott, egy 1-4 szénatomos alkánsavval vagy aktív acilező származékával reagáltatunk,

és kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű bázist gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóvá alakítunk, vagy savaddíciós sójából felszabadítjuk.

Abban az esetben, ha a (VI) általános képletben n értéke 0, a reagens acilezőszer, például karbonsav-halogenid, karbonsav-anhidrid, szénsavészter, karbonil-diimidazol, omega-halogén-karbonsav-halogenid, omega-halogén-szánsavészter stb. Az acilezést savmegkötőszer és/vagy piridin jelenlétében vagy anélkül folytatjuk le -20 és +150 °C közötti hőmérsékleten, szerves oldószerben vagy anélkül.

Ha a (VI) általános képletben n értéke 1 vagy 2, a reagens tulajdonképpen alkilezőszer, például a megfelelő halogenid. Az alkilezést savmegkötőszer jelenlétében vagy anélkül, 20-200 °C közötti hőmérsékleten, szerves oldószerben vagy anélkül hajtjuk végre.

A (IV) általános képletű benzodiazepin-származék és a (VII) általános képletű amin reakcióját a szakirodalomból ismert módon vitélezzük ki [Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie, XI. kötet, Amine, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1957; S.Patai: The chemistry of amine group, Interscience Publishers, 1968].

Az (I) általános képletű nitrovegyületeket önmagában ismert módon redukálhatjuk aminovegyületté. A redukciót végezhetjük például ón(II)-kloriddal vagy katalizátor jelenlétében hidrogénforrás alkalmazásával. A katalizátor például Raney-nikkel, palládium- vagy platina-oxid, a hidrogénforrás például hidrogéngáz, hidrazin, hidrazin-hidrát, hangyasav, trialkil-ammónium-formiát vagy alkálifém-formiát lehet.

Kivánt esetben egy (I) általános képletű bázist szervetlen vagy szerves savval reagáltatva gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóvá alakítunk, vagy sójából egy erősebb bázissal felszabadítjuk.

A (III) képletű kiindulási 7,8-dihidro-8-metil-5-(4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo-[4,5-h][2,3]benzodiazepint a (II) képletű 8-metil-5-(4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin redukciójával állíthatjuk elő, a szakirodalomból ismert eljárásokkal analóg módon [Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie, IV. kötet, Reduktion, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1989], illetve a 186 760 lsz. magyar szabadalmi leírásból ismert eljárások alkalmazásával.

A (II) képletű vegyületet a 191 702 lsz. magyar szabadalmi leírásból ismert eljárással állíthatjuk elő.

A (VI) általános képletű reagensek és a (VII) általános képletű aminok a kereskedelemből beszerezhetők.

Az új (I) általános képletű vegyületek farmakológiai hatását in vitro és in vivo módszerekkel vizsgáltuk. Referens anyagként a 191 698 lsz. magyar szaba-

dalmi leírásból illetve a 2 162 184 sz. nagy-britanniai szabadalmi leírásból ismert (\pm)-8-metil-5-(4-amino-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepint ("A" jelű vegyület) használtuk.

In vitro vizsgálati módszerek: AMPA antagonista hatás kimutatása

PSI (populációs spike gátlása) teszt

A teszt során patkány hippocampus szeletben a Shaffer kollaterális-komisszurális pálya elektromos ingerlésével a CA1 piramidális sejtjeiben előidézett mezőpotenciálokat (populációs spike) mértük. Ezeket a populációs spike jeleket AMPA/kainát antagonisták gátolják. [Tarnawa I., Molnar P., Gaal L., Andras F.: Inhibition of hippocampal field potentials by GYKI 52466 in vitro and in vivo. Acta Physiol. Hung., 79 (2), 163-9 (1992)].

Az I. táblázatban a gátlás értékét tüntettük fel százalékban, 10 μ M anyagmenynyisége esetén.

SD (spreading depression) teszt.

A vizsgálat azon alapul, hogy izolált csirke retina preparátumban kaináttal spreading depression jelenséget idézünk elő. A spreading depression kifejlődését AMPA/kainát antagonisták gátoltják (késleltetik). [Sheardown M. J.: The triggering of spreading depression in the chicken retina: a pharmacological study. Brain-Res., 607 (1-2); 189-94 (1993. apr. 2)].

A kapott IC₅₀ értékeket az I. táblázat tartalmazza.

I. Táblázat

In vitro AMPA antagonista hatás kimutatására alkalmas tesztek eredményei

Vegyület (példa száma)	Populációs spike százalékos gátlása (10 µM)	SD ^a IC ₅₀ (µM)
16	100	1,3
17	95	1,7
19	95	-
"A"	58	9,5

^a: Spreading depression teszt

Az I. táblázat adataiból megállapítható, hogy az új vegyületek a populációs spike-ot kétszer olyan hatékonyan gátolták, míg a spreading depression gátlásában legalább ötször olyan hatékonyak voltak, mint a referens "A" jelű vegyület.

In vivo vizsgálati módszerek

Izomrelaxáns hatás

A vizsgálatokat Hoppe módszerét követve 20-25 g súlyú hím NMRI egereken végeztük, dózisonként 10-10 állattal [Hoppe, J.O., J. Pharmacol. Exp. Ther., 100, 333 (1950)]. A tesztanyagokkal történő ip. kezelés után 1 órán keresztül 10 percentként, azt követően félóránként olvastuk le az izomgyengeséget muta-

tó állatok számát. Izomgyengének minősült az az egér, amely a 60°-ban megdöntött ferde rácsra helyezve arról 30 mp-en belül leesett. minden leolvasási időpontban ED₅₀ értéket határoztunk meg az adott vegyületre. Hatástartamként addig a leolvasási időpontig eltelt időt határoztuk meg, melyben a vizsgált anyag még legalább 30 %-os hatást produkált.

A kapott eredményeket a II. táblázatban foglaljuk össze.

II. táblázat

Izomrelaxáns hatás

Vegyület (példa száma)	Izomrelaxáns ED ₅₀ * (mg/kg)	Izomrelaxáns hatástartam
16	21,1	> 2h
17	18,1	> 4h
"A"	24,5	1h

* a hatásmaximum időpontjában mérve

A táblázatból látható, hogy jöllehet az új vegyületek hasonló mértékű izomrelaxáns hatással bírnak, mint a referens "A" jelű anyag, ám hatástartamuk lényegesen hosszabb.

Maximális elektrosokk teszt (MES)

Vizsgálatainkat 20-30 g tömegű NMRI törzsből származó hím egereken végeztük, Swinyard és mtsai módszere szerint [Swinyard, E.A., W.C. Brown and L.S. Goodman, J.Pharmacol., 106, 319 (1952)]. A 10 állatból álló csoportokat a vizsgalandó anyag különböző dózisaival, vagy vivőanyaggal ip. kezeltük. 30 perc elteltével corneális elektródákon keresztül 50 Hz frekvenciájú 40 mA erőségű elektrosokkot alkalmaztunk, 0.4 másodpercen keresztül. Csoportonként

regisztráltuk azoknak az állatoknak a számát amelyeknél a hátsóláb tónusos extenzor görcse alakult ki. Csoportonkénti gyakoriságokból a kontrollcsoporthoz (vivőanyagos csoport) viszonyítva %-os gátlást számoltunk, majd Litchfield és Wilcoxon módszere szerint meghatároztuk az ED₅₀ értéket [Litchfield, J.T., Wilcoxon, F., J., Pharmacol. Exp. Ther. 96, 99 (1949)].

A kapott eredményeket a III. táblázatban mutatjuk be.

Hanghullámmal kiváltott görcs gátlása egéren

Méréseinket De Sarro és társai által 1984-ben leírt módszer szerint végeztük csekély mértékben módosítva azt [De Sarro, G.B., Croucher, M.J. and Meldrum, B.S., Neuropharm. 23, 525 (1984)]. Csoportonként 8 db, 7-14 g súlyú, hím, DBA/2j törzsű egeret ip. kezeltünk a vizsgálandó anyaggal, 10 ml/kg térfogatban. 15 perckel később az állatokat egy 30 cm átmérőjű, fedett üvegedénybe helyeztük, és 14 kHz frekvenciájú, 120 dB hangerejű hangingernek tettük ki őket legfeljebb 60 másodperc időtartamig. A hanghatásra kialakult görcs erőssége-nek megfelelő pontértéket, valamint a görcs megjelenésének pontos idejét feljegyeztük, csakúgy, mint az esetleges elhullást.

A görcsgátló hatás értékelésekor a klónusos illetve tónusos görcsöt mutató állatok számát vettük figyelembe. Csoportonkénti gyakoriságot számoltunk, majd a görcsgátló hatást - mind a tónusos, mind a klónusos görcsre vonatkozóan - százalék számítással határoztuk meg, úgy, hogy a kontroll eredményét 100 %-nak tekintettük. Hasonló módon határoztuk meg az elhullásokra gyakorolt hatást is. A százalékos hatásokból a dózis-hatás összefüggések alapján, Litchfield-Wilcoxon módszer segítségével ED₅₀ értéket (az állatok 50 %-ában gátlást előidéző dózis) számoltunk. Ezeket a III. táblázatban foglaljuk össze.

III. Táblázat

Görcsgátló hatások ip. kezelés után (ED_{50} értékek)

Vegyület (példa száma)	MES*	AS**	
		tónusos g.	klónusos g.
16	4,6	1,6	2,5
17	3,7	-	-
"A"	6,9	3,6	4,3

*= Maximális elektrosokkal kiváltott görcs gátlása

**=Hanghullámmal kiváltott görcs gátlása

A III. táblázatból kitűnik, hogy az új vegyületek a MES és AS teszteken számottevően meghaladták az referens anyag hatékonyságát.

Magnézium-kloriddal kiváltott globális isémia egéren

Kísérleteinket Berga és munkatársai által leírt módon végeztük [Berga, P., Beckett, P. R., Roberts, D. J., Llenas, J., Massingham, R.: Synergistic interactions between piracetam and dihydroergocristine in some animal models of cerebral hypoxia and ischemia. Arzneim.-Forsch., 36, 1314-1320 (1986)]. 20-25 g testtömegű, NMRI törzstenyészettel származó hím egereket (10 állat/csoport) intraperitoneálisan kezeltük a vizsgálati anyaggal, 10 ml/kg térfogatban. 30 perc elteltével telített vizes magnézium-klorid-oldatot adagoltunk intravénásan (5 ml/kg), melynek következtében az állatok szívmozgása leállt. A kezelést követően mértük a magnézium-klorid iv. beadása és az állat utolsó légzőmozgása között eltelt időt. A vegyülettel kezelt csoportnál mért légvételi

idő átlagát a kontroll állatoknál nyert érték százalékban fejeztük ki. A statisztikai értékelést ANOVA-val és azt követően Duncan teszttel végeztük. 50 %-os időmegnyúlást okozó dózis (ID_{50}) meghatározása regressziós egyenes alapján történt. A kapott eredményeket a IV. táblázat tartalmazza.

IV. Táblázat

Magnézium-kloriddal kiváltott isémia egéren.

Vegyület	Dózis mg/kg ip.	Hatás %	ID_{50} mg/kg ip.
16	30	61	13
17	30	52	27
"A"	30	55	30

A IV. táblázatból kitűnik, hogy a 16. példa szerinti vegyület már 13 mg/kg ip. dózisban a referens "A" jelű vegyület 30 mg/kg-os dózisával azonos neuroprotektív hatást eredményez ezen a teszten.

A fenti vizsgálati eredmények alapján megállapíthatjuk, hogy az új (I) általános képletű vegyületek jelentős izomrelaxáns, neuroprotektív és görcsgátló hatással rendelkeznek, és potenciálisan minden olyan betegség kezelésére alkalmazhatók (például epilepszia, izom-spaszticitással járó kórképek, különféle neurodegeneratív betegségek, stroke, migrén, hányás), ahol az AMPA/kainát receptorok gátlása kedvező hatású.

Az új (I) általános képletű 7,8-dihidro-8-metil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-származékok a fenti kedvező hatásaik alapján felhasználhatók gyógyászati készítmények hatóanyagaként.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények az (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sója terápiásan hatékony mennyiségett tartalmazzák egy vagy több szokásos vivőanyag mellett.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények perorális, parenterális vagy rektális beadásra vagy helyi kezelésre alkalmas, szilárd vagy folyékony készítmények lehetnek.

A perorálisan beadható szilárd gyógyászati készítmények lehetnek porok, kapszulák, tablettaik, filmbevonatú tablettaik, mikrokapszulák stb., és vivőanyaggént tartalmazhatnak kötőanyagokat, például zselatint, szorbitot, poli(vinil-pirrolidon)-t stb.; töltőanyagokat, például laktózt, glukózt, keményítőt, kalcium-foszfátot stb.; tabletázási segédanyagokat, például magnézium-sztearátot, talkumot poli(etylén-glikol)-t, szilicium-dioxidot stb; nedvesítőszereket, például nátrium-lauril-szulfátot stb.

A perorálisan beadható folyékony gyógyászati készítmények oldatok, szuszpenziók vagy emulziók, amelyek vivőanyagként például szuszpendálószert, így zselatint, karboxi-metil-cellulózt stb.; emulgeálószert, így szorbitán-monooleátot stb.; oldószert így vizet, olajokat, glicerint, propilén-glikolt, etanolt; tartósítószereket, így p-hidroxi-benzoesav-metil-észtert stb. tartalmaznak.

A parenterálisan beadható gyógyászati készítmények általában a hatóanyag steril oldatából állnak.

A fentebb példaként megemlített és az egyéb adagolási formák önmagukban ismertek, lásd például Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. kiadás, Mack Publishing Co., Easton, USA, (1990).

A találmány szerinti gyógyászati készítmények általában 0,1-95,0 tömeg % mennyiségen tartalmazzák az (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyá-

szatilag alkalmas savaddíciós sóját. Jellemző napi dózis felnőtt betegek számára 0,1-20 mg (I) általános képletű vegyület vagy savaddíciós sója, amely egy vagy több részletben adható be. A tényleges dózis számos tényezőtől függ, és az orvos állapítja meg.

A találmány szerinti gyógyászati készítményeket az (I) általános képletű vegyületből vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sójból álló hatóanyag és a vivőanyag(ok) összekeverésével, és a kapott keverék önmagában ismert módon gyógyászati készítménnyé való alakításával állítjuk elő. Az alkalmazható módszerek a szakirodalomból, például a fentebb említett kézikönyvből [Remington's Pharmaceutical Sciences] ismertek.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények előnyösen olyan (I) általános képletű 7,8-dihidro-8-metil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-származékot vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját tartalmazzák hatóanyagonként, ahol

R¹ jelentése egy -(CH₂)_n-CO- (CH₂)_m-R általános képletű csoport, ahol

R jelentése klóratom, piridilcsoport vagy egy -NR³R⁴ általános képletű csoport, ahol

R³ és R⁴ jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom, ciklopropil-csoport, 1-4 szénatomos alkoxicsoport, aminocsoport, adott esetben egy vagy két metilcsoporttal helyettesített fenilcsoport, vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenilcsoporttal vagy egy 5- vagy 6-tagú telített heterociklusos csoporttal helyettesített, ahol a heterociklusos csoport heteratomként egy vagy két nitrogénatomot vagy egy nitrogén- és egy oxigénatomot tartalmaz és adott esetben fenilcsoporttal helyettesített, amely adott esetben 1-3 metoxicsoporttal helyettesített, vagy

R³ és R⁴ a szomszédos nitrogénatommal és adott esetben egy további nitrogén- vagy oxigénatommal együtt egy 5- vagy

6-tagú telített vagy telítetlen heterociklusos csoportot képez, amely adott esetben fenilcsoporttal helyettesített, ahol a fenilcsoport adott esetben 1-3 metoxicsoporttal helyettesített,

n értéke 0, 1 vagy 2,

m értéke 0, 1 vagy 2,

R² jelentése nitrocsoport vagy aminocsoport.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények különösen előnyösen olyan (I) általános képletű 7,8-dihidro-8-metil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-származékot vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját tartalmazzák hatóanyagként, ahol

R¹ jelentése egy -(CH₂)_n-CO- (CH₂)_m-R általános képletű csoport, ahol

R jelentése egy NR³R⁴ általános képletű csoport, ahol

R³ és R⁴ jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom, ciklopropil-csoport, metoxicsoport, aminocsoport, dimetil-amino-fenil-csoport vagy 1-2 szénatomos alkilcsoport, amely fenilcsoporttal, morfolino-csoporttal vagy piperazinilcsoporttal helyettesített, ahol a piperazinilcsoport metoxi-fenil-csoporttal helyettesített, vagy

R³ és R⁴ a szomszédos nitrogénatommal és adott esetben egy további nitrogén- vagy oxigénatommal együtt imidazolil-, morfolino- vagy piperazinilcsoportot képez, ahol a piperazinilcsoport metoxi-fenil-csoporttal helyettesített,

n értéke 0 vagy 1,

m értéke 0 vagy 1,

R² jelentése nitro- vagy aminocsoport.

A találmány egy gyógyászati kezelési eljárásra is kiterjed, ahol a különösen epilepsziában, neurodegeneratív betegségben szenvedő vagy stroke utáni állapotban lévő betegnek egy (I) általános képletű 7,8-dihidro-8-metil-9H-1,3-di-

oxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-származék vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sója nem-toxikus mennyiségét adjuk be.

A találmányt az alábbi példák segítségével részletesen ismertetjük.

1. példa(±)-7,8-Dihidro-8-metil-5-(4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h] [2,3]benzodiazepin-7-karbonsav-imidazolid

3,25 g (10,0 mmol) (±)-7,8-dihidro-8-metil-5-(4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h]-[2,3]benzodiazepint és 1.95 g (12,0 mmol) 1,1'- karbonil-diimidazolt 75 cm^3 vízmentes tetrahidro-furánban forralunk 20 órán keresztül. A reakcióelegyet jeges-vizes hűtéssel visszahűtjük, a kivált terméket kiszűrjük, és 50 cm^3 dietil-éterrel mossuk, így 3,58 g (85 %) címszerinti vegyületet nyerünk, amelynek olvadáspontja $244\text{-}248\text{ }^\circ\text{C}$.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,26 (2H, d, $J=9,0\text{ Hz}$), 7,91 (1H, s), 7,75 (2H, d, $J=9,0\text{ Hz}$), 7,31 (1H, s), 7,04 (1H, s), 6,88 (1H, s), 6,53 (1H, s), 6,08 (1H, d, $J=1,3\text{ Hz}$), 6,05 (1H, d, $J=1,3\text{ Hz}$), 5,24 (1H, m), 2,99 (1H, dd, $J=14,5$ és $4,8\text{ Hz}$), 2,78 (1H, dd, $J=14,6$ és $10,2\text{ Hz}$), 1,40 (3H, d, $J=6,4\text{ Hz}$).

2. példa(±)-7,8-dihidro-8-metil-7-nikotinil-5-(4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h]-[2,3]benzodiazepin

3,25 g (10,0 mmol) (±)-7,8-dihidro-8-metil-5-(4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h]-[2,3]benzodiazepint feloldunk 100 cm^3 vízmentes diklór-metánban, hozzámérünk 2,43 g, $3,25\text{ cm}^3$ (24,0 mmol) trietyl-amint, és kis részletekben hozzáadunk 1,96 g (11,0 mmol) nikotinsav-hidrokloridot. A reakcióelegyet négy órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd háromszor 30 cm^3 vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton száritjuk, és vákuumban bepároljuk. A nyers terméket 70 cm^3 acetonitrilből kristályosítva, és 15 cm^3 dietil-éterrel mosva 3,40 g (79 %) címszerinti vegyületet nyerünk, amelynek olvadáspontja $226\text{-}228\text{ }^\circ\text{C}$.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,66 (2H, m), 8,14 (2H, d, $J=9,0\text{ Hz}$), 7,83 (1H, dt, $J=7,9$ és $2,0\text{ Hz}$), 7,45 (2H, d, $J=9,0\text{ Hz}$), 7,37 (1H, m), 6,86 (1H, s),

6,51 (1H, s), 6,08 (1H, d, J=1,3 Hz), 6,06 (1H, d, J=1,3 Hz), 5,47 (1H, m), 3,05 (1H, dd, J=14,4 és 4,2 Hz), 2,85 (1H, dd, J= 14,4 és 9,6 Hz), 1,33 (3H, d, J=6,4 Hz).

3. példa

(±)-7,8-Dihidro-8-metil-7-(N-(4-morfolino-ethyl)-karbamoyl)-5-(4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h] [2,3]benzodiazepin

2,09 g (5,0 mmol) 1-es példában leírt imidazolid-származékot szuszpendálunk 100 cm^3 diklór-metánban, hozzámérünk 1,44 g, ($1,44 \text{ cm}^3$; 11,0 mmol) (4-morfolino-ethyl)-amint. A reakcióelegyet 10 órán keresztül forraljuk, majd háromszor 30 cm^3 vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton száritjuk, és vákuumban bepároljuk. A nyers terméket 85 cm^3 acetonitrilből kristályosítva, és 10 cm^3 dietil-éterrel mosva 1,83 g (76 %) címszerinti vegyületet nyerünk, amelynek olvadáspontja 198-203 °C.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,24 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,68 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,07 (1H, t, J=5,0 Hz), 6,73 (1H, s), 6,47 (1H, s), 6,01 (1H, s), 6,00 (1H, s), 5,45 (1H, m), 3,71 (4H, m), 3,42 (2H, m), 3,12 (1H, dd, J=14,6 és 2,1 Hz), 2,87 (1H, dd, J= 14,7 és 6,6 Hz), 2,55 (2H, m), 2,49 (4H, m), 0,97 (3H, d, J=6,6 Hz).

4. példa

(±)-7-(N-Ciklopropil-karbamoil)-7,8-dihidro-8-metil-5-(4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo [4,5-h] [2,3]benzodiazepin

2,09 g (5,0 mmol) 1-es példában leírt imidazolid-származékot 30 cm^3 ciklopropil-aminban forraljuk négy órán keresztül, majd az amint vákuumban ledesztiláljuk. A maradékot felvesszük 75 cm^3 diklór-metánban, majd háromszor 30 cm^3 vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton száritjuk, és vákuumban bepároljuk. A nyers terméket 50 cm^3 etanolból kristályosítva, és 10

cm³ dietil-éterrel mosva 1,59 g (78 %) címszerinti vegyületet nyerünk, amelynek olvadáspontja 198-203 °C.

¹H NMR ((CD₃)₂SO) δ 8,23 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,77 (2H, d, J=8,8 Hz), 6,99 (1H, s), 6,85 (1H, d, J=2,8 Hz), 6,48 (1H, s), 6,07 (2H, s), 5,20 (1H, m), 3,00 (1H, dd, J=14,5 és 2,1 Hz), 2,86 (1H, dd, J= 14,5 és 7,2 Hz), 2,60 (1H, m), 0,90 (3H, d, J=6,4 Hz), 0,63 (2H, m), 0,53 (2H, m),

5. példa

(±)-7,8-Dihidro-8-metil-7-(N-metoxi-karbamoil)-5-(4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h] [2,3]benzodiazepin

2,03 g (25,0 mmol) metoxi-amin-hidrokloridot és 3,45 g (25,0 mmol) kálium-karbonátot fél órán keresztül kevertetünk 75 cm³ vízmentes dimetil-formamidban, majd hozzámérünk 2,09 g (5,0 mmol) 1-es példában leírt imidazolid-szármaZékot. A reakcióelegyet hat órán keresztül kevertetjük, majd az oldószert 55 Pa nyomáson lepároljuk. A maradékot felszuszpendáljuk 100 cm³ vízben, és fél órányi kevertetés után szűrjük, 50 cm³ vízzel mossuk és szárítjuk. A nyers terméket 35 cm³ tetrahidro-furánból átkristályosítva, és 10 cm³ dietil-éterrel mosva 2,30 g (68 %) címszerinti vegyületet nyerünk, amelynek olvadáspontja 156-162 °C.

¹H NMR ((CD₃)₂SO) δ 10,00 (1H, s), 8,24 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,90 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,03 (1H, s), 6,51 (1H, s), 6,09 (1H, s), 6,08 (1H, s), 5,08 (1H, m), 3,63 (3H, s), 3,02 (1H, dd, J=14,4 és 3,5 Hz), 2,81 (1H, dd, J= 14,4 és 8,2 Hz), 0,99 (3H, d, J=6,4 Hz).

6. példa

(±)-7,8-Dihidro-8-metil-7-(N-(1-(2-metoxi-fenil)-4-piperazinil-ethyl)-karbamoil)-5-(4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin

3,86 g (11,0 mmol) (1-(2-metoxi-fenil)-4-piperazinil-ethyl)-ammónium fumarátot és 3,04 g (22,0 mmol) kálium-karbonátot fél órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetünk 75 cm³ diklór-metán és 75 cm³ víz elegyében, a fázisokat elválasztjuk, és a vizes fázist kétszer 30 cm³ diklór-metánnal kirázzuk. Az egyesített szerves fázisokat 30 cm³ vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Az így kapott oldathoz hozzámérünk 2,09 g (5,0 mmol) 1-es példában leírt imidazolid-származékot és szobahőmérsékleten kevertetjük 24 órán keresztül, majd háromszor 30 cm³ vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A nyers terméket 55 cm³ acetonitrilből kristályosítva, és 10 cm³ dietil-éterrel mosva 2,17 g (74 %) címszerinti vegyületet nyerünk, amelynek olvadáspontja 238-242 °C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,22 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,69 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,19 (1H, t, J=4,8 Hz), 7,01 (3H, m), 6,91 (1H, m), 6,73 (1H, s), 6,46 (1H, s), 5,99 (1H, s), 5,98 (1H, s), 5,45 (1H, m), 3,87 (3H, s), 3,46 (2H, m), 3,10 (5H, m), 2,85 (1H, dd, J=14,8 és 6,4 Hz), 2,70 (4H, m), 2,63 (2H, m), 0,98 (3H, d, J=6,6 Hz).

7. példa

(±)-7-(N-Amino-karbamoil)-7,8-dihidro-5-(4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin

2,09 g (5,0 mmol) 1-es példában leírt imidazolid-származékot szuszpendálunk 75 cm³ diklór-metánban, és hozzámérünk 1,25 g, 1,21 cm³ (25,0 mmol) 98-100 %-os hidrazin-hidrátot. A reakcióelegyet 10 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd háromszor 30 cm³ vízzel mossuk, vízmentes mag-

nézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A nyers terméket 45 cm^3 etanolból kristályosítva, és 10 cm^3 dietil-éterrel mosva $1,04\text{ g}$ (54. %) címszerinti vegyületet nyerünk, amelynek olvadáspontja $219\text{-}220\text{ }^\circ\text{C}$.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,23 (2H, d, $J=9,0\text{ Hz}$), 7,62 (2H, d, $J=9,0\text{ Hz}$), 7,52 (1H, broad s), 6,73 (1H, s), 6,45 (1H, s), 6,01 (1H, d, $J=1,3\text{ Hz}$), 6,00 (1H, d, $J=1,3\text{ Hz}$), 5,38 (1H, m), 3,82 (2H, broad s), 3,12 (1H, dd, $J=14,8$ és $2,0\text{ Hz}$), 2,86 (1H, dd, $J=14,8$ és $6,5\text{ Hz}$), 0,99 (3H, d, $J=6,6\text{ Hz}$).

8. példa

(\pm)-2-[7,8-Dihidro-8-metil-5-(4-nitro-fenil)-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-7-il]-N-(2,6-dimetil-fenil)-acetamid

9,80 g (30,0 mmol) (\pm)-7,8-dihidro-8-metil-5-(4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h] [2,3]benzodiazepint és 7,10 g (36,0 mmol) 2-klór-N-(2,6-dimetil-fenil)-acetamidot $140\text{ }^\circ\text{C}$ -on 2 órát, majd $160\text{ }^\circ\text{C}$ -on újabb két órát tartunk. A reakcióegyet visszahűtjük és 200 cm^3 kloroformmal oldjuk. A szerves fázist 50 cm^3 10%-os vizes nátrium-hidroxiddal és 100 cm^3 vízzel mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A bepárlási maradékot hexán-aceton eluenssel szilikagélen (Kieselgel G, 0,2-0,063 mm) kromatografáljuk. Így 4,38 g (30 %) cím szerinti vegyületet nyerünk, amelynek olvadáspontja $172\text{-}174\text{ }^\circ\text{C}$.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,22 (2H, d, $J=9,1\text{ Hz}$), 7,82 (2H, d, $J=9,1\text{ Hz}$), 7,65 (1H, s), 7,03 (3H, s), 6,86 (1H, s), 6,45 (1H, s), 6,02 (2H, bs), 4,15 (1H, d, $J=16,8\text{ Hz}$), 4,05 (1H, m), 3,96 (1H, d, $J=16,8\text{ Hz}$), 2,96 (1H, dd, $J=14,0\text{Hz}$, $J=5,8\text{Hz}$), 2,48 (1H, dd, $J=14,0\text{ Hz}$, $J=4,3\text{ Hz}$), 2,07 (6H, s), 1,3 (3H, d, $J=6,2\text{ Hz}$).

9. példa(±)-2-[7,8-Dihidro-8-metil-5-(4-nitro-fenil)-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-7-il]-acetamid

9,80 g (30,0 mmol) (\pm)-7,8-dihidro-8-metil-5-(4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h] [2,3]benzodiazepint és 3,40 g (36,0 mmol) 2-klór-acetamidot 160 °C-on 6 órát tartunk. Ezután a reakcióelegyet visszahűtjük és 200 cm³ kloroformmal oldjuk. A szerves fázist 50 cm³ 10%-os vizes nátrium-hidroxiddal és 100 cm³ vízzel mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A bepárlási maradékot hexán-aceton eluenssel szilikagélen (Kieselgel G, 0,2-0,063 mm) kromatografáljuk. Így 3,30 g (29 %) címszerinti vegyületet nyerünk, amelynek olvadáspontja 216-218 °C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,20 (2H, d, J=9,1 Hz), 7,66 (2H, d, J=9,1 Hz), 7,07 (1H, s), 6,97 (1H, s), 6,87 (1H, s), 6,54 (1H, s), 6,06 (2H, s), 4,10 (1H, m), 3,91 (1H, d, J=16,8 Hz), 3,79 (1H, d, J=16,8 Hz), 3,05 (1H, dd, J=14,0Hz, J=3,4Hz), 2,59 (1H, dd, J=14,0 Hz, J=5,2 Hz), 0,97 (3H, d, J=6,2 Hz).

10. példa(±)-7,8-Dihidro-7-(2-klór-acetyl)-8-metil-5-(4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin

9,80 g (30,0 mmol) (\pm)-7,8-dihidro-8-metil-5-(4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepint 20 cm³ 2-klór-acetilkloriddal 30 percet forraljuk, majd a reakcióelegyet bepároljuk és 100 cm³ dietil-éterrel szuszpendáljuk. A kapott kristályokat szűrjük és 20 cm³ dietil-éterrel mossuk. Így 11,22 g (93 %) címszerinti vegyületet nyerünk, amelynek olvadáspontja 220-222 °C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,27 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,73 (2H, d, J=9,0 Hz), 6,77 (1H, s), 6,47 (1H, s), 6,03 (2H, s), 5,35 (1H, m), 4,57 (1H, d, J=13,8 Hz), 4,47 (1H, d,

J=13,8 Hz), 3,08 (1H, dd, J=14,6Hz, J=3,2 Hz), 2,82 (1H, dd, J=14,6 Hz, J=8,0 Hz), 1,06 (3H, d, J=6,6 Hz).

11. példa

(±)-7,8-Dihidro-8-metil-7-[3-{4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil}- propionil]-5-(4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin

6,40 g (16,0 mmol) (±)-7,8-dihidro-7-(2-klór-acetyl)-8-metil-5-(4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin, 7,68 g (40,0 mmol) 4-(2-metoxi-fenil)-piperazin és 32 cm³ acetonitril elegyét 30 percet forraljuk. Ezután a reakcióelegyet bepároljuk. A bepárlási maradékhoz 50 cm³ vizet adunk és a kapott kristályokat szűrjük és 10 cm³ vízzel mossuk. Így 7,90 g (89 %) címszerinti vegyületet nyerünk, amelynek olvadáspontja 175-176 °C.

12. példa

(±)-7,8-Dihidro-8-metil-7-(morfolino-acetyl)-5-(4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h] [2,3]benzodiazepin

6,00 g (15,0 mmol) (±)-7,8-dihidro-7-(2-klór-acetyl)-8-metil-5-(4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin, 3,00 g (36,0 mmol) morfolin és 30 cm³ acetonitril elegyét 2 órát forraljuk. Ezután a reakcióelegyet bepároljuk. A bepárlási maradékhoz 100 cm³ dietil-étert adunk és a kapott kristályokat szűrjük. Az így kapott kristályokat 2-propanol és víz elegyéből átkristályosítjuk. Így 4,90 g (73 %) címszerinti vegyületet nyerünk, amelynek olvadáspontja 206-208 °C.

13. példa

(±)-7-[2-(N-Benzil-N-(2-morfolino-ethyl)-amino)-acetil]-7,8-dihidro-8-metil-5-(4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5][2,3]benzodiazepin

4,00 g (10,0 mmol) (\pm)-7,8-dihidro-7-(2-klór-acetil)-8-metil-5-(4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin, 5,50 g (25,0 mmol) N-benzil-N-(2-morfolino-ethyl)-amin és 20 cm³ acetonitril elegyét 1 órát forraljuk. Ezután a reakció-elegyet bepároljuk. A bepárlási maradékhoz 50 cm³ dietil-étert adunk és a kárpott kristályokat szűrjük. Az anyalúgot bepároljuk és a bepárlási maradékot kloroform-metanol eluenssel szilikagélen (Kieselgel G, 0,2-0,063 mm) kromatografáljuk. Így 5,10 g (87%) címszerinti vegyületet nyerünk, amely olaj.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,22 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,61 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,3 (5H, m), 6,75 (1H, s), 6,44 (1H, s), 6,02 (2H, s), 5,40 (1H, m), 3,93 (1H, d, J=17,5 Hz), 3,92 (2H, s), 3,77 (1H, d, J=17,5 Hz), 3,66 (4H, t, J=4,7 Hz), 3,04 (1H, dd, J=14,6Hz, J=2,9 Hz), 2,92 (2H, t, J=7,1Hz), 2,78 (1H, dd, J=14,6 Hz, J=11,8 Hz), 2,49 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,39 (4H, t, J=4,7 Hz), 1,06 (3H, d, J=6,6 Hz).

14-19. példák

Általános eljárás a 2.-7. példákban leírt vegyületek nitrocsoporthának katalitikus hidrogénezéssel történő redukciójára:

5,0 mmol nitrovegyületet feloldunk 100 cm³ diklórmetán és 100 cm³ metanol elegyében, szobahőmérsékleten hidrogénezzük 5,065·10⁵ Pa nyomáson 0,10 g 10 %-os csontszenes palládium katalizátor jelenlétében. A hidrogénezést követően a katalizátort kiszűrjük, az oldószert vákuumban bepároljuk és a nyers terméket átkristályosítjuk.

Példa száma	Név	Összegképlet	Kristályosítási oldószer, Op. °C	Termelés (%)
14.	(±)-5-(4-amino-fenil)-7,8-dihidro-8-metil-7-nikotinil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin	C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₃ (400,44)	toluol 221-223	61
	Elemanalízis számított: mért:	C 68,99 (%) 69,53 (%)	H 5,03 (%) 5,16 (%)	N 13,99 (%) 13,56 (%)
	¹ H NMR (CDCl ₃ + (CD ₃) ₂ SO, 70 °C) δ 8,54 (1H, dd, J=4,8 és 1,5 Hz), 8,49 (1H, m), 7,65 (1H, m), 7,31 (1H, dd, J=7,8 és 4,8 Hz), 7,11 (2H, d, J=8,5 Hz), 6,70 (1H, s), 6,57 (1H, s), 6,53 (2H, d, J=8,5 Hz), 6,03 (1H, s), 6,01 (1H, s), 5,21 (1H, m), 5,09 (2H, s), 2,81 (1H, dd, J=13,9 és 5,6 Hz), 2,63 (1H, t, J=13,5), 1,37 (3H, d, J=6,0 Hz).			
15.	(±)-5-(4-amino-fenil)-7,8-dihidro-8-metil-7-(N-(4-morfolino-ethyl)-karbamoil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h] [2,3]benzodiazepin	C ₂₄ H ₂₉ N ₅ O ₄ (451,53)	diklórmétán 262-264	66
	Elemanalízis számított: mért:	C 63,84 (%) 63,96 (%)	H 6,47 (%) 6,41 (%)	N 15,51 (%) 15,30 (%)
	¹ H NMR ((CD ₃) ₂ SO) δ 7,41 (2H, d, J=8,6 Hz), 6,98 (1H, s), 6,65 (2H, d, J=8,6 Hz), 6,54 (1H, s), 6,40 (1H, t, J=5,3 Hz), 6,06 (1H, s), 6,03 (1H, s), 5,50 (2H, broad s), 4,87 (1H, m), 3,64 (4H, m), 3,22 (2H, m), 2,83 (1H, dd, J=13,8 és 5,2 Hz), 2,42 (7H, m), 1,10 (3H, d, J=6,2 Hz).			
16.	(±)-5-(4-amino-fenil)-7-(N-ciklopropil-karbamoil)-7,8-dihidro-8-metil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₃ (378,43)	etanol 158-160	72
	Elemanalízis számított: mért:	C 66,65 (%) 65,96 (%)	H 5,85 (%) 6,09 (%)	N 14,80 (%) 14,52 (%)
	¹ H NMR ((CD ₃) ₂ SO) δ 7,38 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,98 (1H, s), 6,57 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,53 (1H, s), 6,13 (1H, d, J=3,0 Hz), 6,06 (1H, s), 6,02 (1H, s), 5,68 (2H, broad s), 4,80 (1H, m), 2,78 (1H, dd, J=13,5 és 5,6 Hz), 2,50 (1H, m), 2,35 (1H, t, J=12,7 Hz), 1,07 (3H, d, J=6,1 Hz), 0,55 (2H, m), 0,45 (2H, m),			

Példa száma	Név	Összegképlet	Kristályosítási oldószer, Op. ^o C	Termelés (%)
17.	(±)-5-(4-amino-fenil)-7,8-dihidro-8-metil-7-(N-metoxi-karbamoil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₄ (368,40)	etanol 159-162	75
	Elemanalízis számított: mért:	C 61,95 (%) 61,62 (%)	H 5,47 (%) 5,56 (%)	N 15,21 (%) 15,32 (%)
	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 9,23 (1H, s), 7,46 (2H, d, J=8,7 Hz), 6,99 (1H, s), 6,56 (2H, d, J=8,7 Hz), 6,53 (1H, s), 6,07 (1H, d, J=1,0 Hz), 6,03 (1H, d, J=1,0 Hz), 5,68 (2H, broad s), 4,75 (1H, m), 3,53 (3H, s), 2,79 (1H, dd, J=13,7 és 5,7 Hz), 2,36 (1H, dd, J=13,5 és 12,0 Hz), 1,12 (3H, d, J=6,1 Hz).			
18.	(±)-5-(4-amino-fenil)-7,8-dihidro-8-metil-7-(N-(1-(2-metoxi-fenil)-4-piperazinil-etyl)-karbamoil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin	C ₃₁ H ₃₆ N ₆ O ₄ (556,67)	dietil-éter 121-130	81
	Elemanalízis számított: mért:	C 66,89 (%) 66,52 (%)	H 6,52 (%) 6,68 (%)	N 15,11 (%) 15,02 (%)
	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 7,46 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,96 (3H, m), 6,88 (1H, d, J=8,0 Hz), 6,73 (1H, s), 6,67 (1H, t, J=4,8 Hz), 6,60 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,59 (1H,s), 5,95 (1H, d, J=1,3 Hz), 5,93 (1H, d, J=1,3 Hz), 5,16 (1H, m), 3,87 (5H, broad s), 3,44 (1H, m), 3,37 (1H, m), 3,16 (4H, m), 2,84 (1H, dd, J=14,0 és 4,4 Hz), 2,70 (4H, m), 2,65 (1H, dd, J=14,0 és 10,0 Hz), 2,58 (2H, m), 1,17 (3H, d, J=6,4 Hz),			

Példa száma	Név	Összegképlet	Kristályosítási oldószer, Op. ^o C	Termelés (%)
19.	(±)-5-(4-amino-fenil)-7-(N-amino-karbamoil)-7,8-dihidro-8-metil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin	C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₃ (353,38)	acetonitril 160-170	64
	Elemanalízis számított: mért:	C 61,18 (%) 59,68 (%)	H 5,42 (%) 5,37 (%)	N 19,82 (%) 19,32 (%)

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,42 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,07 (1H, s), 6,99 (1H, s), 6,56 (2H, d, J=8,6 Hz), 6,53 (1H, s), 6,07 (1H, d, J=0,8 Hz), 6,03 (1H, d, J=0,8 Hz), 5,68 (2H, s), 4,78 (1H, m), 3,96 (2H, s), 2,78 (1H, dd, J=13,7 és 5,7 Hz), 2,37 (1H, t, J=12,2 Hz), 1,11 (3H, d, J=6,2 Hz).

20. példa

(±)-2-[5-(4-Amino-fenil) -7,8-dihidro-8-metil-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3] benzodiazepin-7-il]-N-(2,6-dimetil-fenil)-acetamid

2,20 g (4,5 mmol) (±)-2-[7,8-dihidro-8-metil-5-(4-nitro-fenil)-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-7-il]-N-(2,6-dimetil-fenil)-acetamidot 22 cm³ etanolban feloldunk és ehhez hozzáadjuk 0,22 g 10 %-os csontszenes palládium katalizátor 0,5 cm³ térfogatú vizes szuszpenzióját. Ezután a reakcióreleget hozzácsepegtetjük 1,80 g (21,4 mmol) kálium-formiát 1,8 cm³ vízzel készült oldatát. A reakcióreleget 4 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a katalizátort kiszűrjük, az oldószert vákuumban bepároljuk és a nyers terméket 2-propanolból átkristályosítjuk. Így 0,90 g (44 %) címszerinti vegyületet nyerünk, amelynek olvadáspontja 219-221 °C.

Elemanalízis: C₂₇H₂₈N₄O₃ (456,55) képlet alapján:
számított: N 12,33 %;
mért: N 11,85 %,

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,01, (1H,s), 7,26 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,0 (4H, m), 6,54 (2H, d, J=8,5 Hz), 6,46 (1H, s), 6,02 (2H, s), 5,52 (2H, s), 3,80 (1H, m), 3,76 (1H, d, J=15,6 Hz), 3,64 (1H, d, J=15,6 Hz), 2,78 (1H, dd, J=13,2 Hz, J=6,2 Hz), 2,35 (1H, dd, J=13,2 Hz, J=5,8 Hz), 1,96 (6H, s), 1,16 (3H, d, J=6,1 Hz).

21. példa

(±)-2-[5-(4-Amino-fenil)-7,8-dihidro-8-metil-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-7-il]-acetamid

1,52 g (4,0 mmol) (±)-2-[7,8-dihidro-8-metil-5-(4-nitro-fenil)-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-7-il]-acetamid, 3,60 g (16,0 mmol) ón(II)klorid-dihidrát és 60 cm³ metanol elegyét 8 órán át forraljuk, majd 1,00 g (4,4 mmol) ón(II)-klorid-dihidrátot adunk még a reakcióelegyhez és még két órán át fenn-tartjuk a forrást. Ezután a reakcióelegyet bepároljuk és a bepárlási maradékhoz 40 cm³ vizet és 40 cm³ kloroformot adunk. A vizes fázist még kétszer 40 cm³ kloroformmal kirázzuk. Ezután a vizes fázishoz hozzáadjuk 4 g nátrium-hidroxid 20 cm³ vízzel készített oldatát és a vizes fázist kétszer 40 cm³ kloroformmal kirázzuk. A szerves fázist kétszer 30 cm³ vízzel mossuk, vízmentes magnézi-um-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A bepárlási maradékot hexán-aceton eluenssel szilikagélen (Kieselgel G, 0,2-0,063 mm) kromatográfáljuk. Így 0,95 g (68 %) címszerinti vegyületet nyerünk, amelynek olvadáspontja 221-223 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7,22 (2H, d, J=8,7 Hz), 6,99 (1H, s,); 6,95 (1H, d, J=3,6Hz), 6,54 (1H, s); 6,53 (2H, d, J=8,7 Hz), 6,04 (2H, s), 5,94 (1H, d, J=3,6 Hz), 5,48 (2H, s), 3,66 (1H, m), 3,48 (1H, d, J=16,2 Hz), 3,41 (1H, d, J=16,2 Hz); 2,70 (1H, dd, J=5,7, J=13,5 Hz), 2,30 (1H, dd, J=5,7, J=13,5 Hz), 1,07 (3H, d, J=6,1 Hz).

22. példa

(±)-5-(4-Amino-fenil)-7,8-dihidro-8-metil-7-[3-{4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil}-propionil]-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]-benzodiazepin

8,36 g (15,0 mmol) (\pm)-7,8-dihidro-8-metil-7-[3-{4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil}-5-propionil]-4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]-benzodiazepin, 20,40 g (90,0 mmol) ón(II)-klorid-dihidrát és 150 cm³ metanol elegyét 1 órán át forraljuk. Ezután a reakcióelegyet bepároljuk és a bepárlási maradékhoz 200 cm³ vizet és 100 cm³ kloroformot adunk. A vizes fázist még kétszer 100 cm³ kloroformmal kirázzuk. Ezután a vizes fázishoz hozzáadjuk 25 g nátrium-hidroxid 150 cm³ vízzel készített oldatát és a vizes fázist háromszor 150 cm³ kloroformmal kirázzuk. A szerves fázist kétszer 150 cm³ vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A bepárlási maradékot kloroform-metanol eluenssel szilikagélen (Kieselgel G, 0,2-0,063 mm) kromatografáljuk. Így 4,36 g (55 %) címszerinti vegyületet nyerünk, amelynek olvadásponja 253-254 °C.

Elemanalízis: C₃₀H₃₃N₅O₄ (527,63) képlet alapján:

számított: C 68,29 %, H 6,30 %, N 13,27 %;

mért: C 57,89 %, H 6,27 %, N 13,31 %.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,51 (2H, d, J=8,7 Hz); 6,92 (4H, m), 6,76 (1H, s), 6,68 (2H, d, J=8,7 Hz), 6,60 (1H, s), 6,00 (1H, s), 5,95 (1H, s), 5,22 (1H, m); 4,1 (2H, s), 3,84 (3H, s); 3,45 (1H, m) 3,15 (1H, d, J=15,6 Hz), 3,08 (4H, m), 2,65 (6H, m), 1,32 (3H, d, J=6,4 Hz).

23. példa

(±)-5-(4-Amino-fenil)-7,8-dihidro-8-metil-7-[3-{4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil}-propionil]-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]-benzodiazepin difumarát dihidrát

1,63 g (3,0 mmol) (±)-5-(4-amino-fenil)-7,8-dihidro-8-metil-7-[3-{4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil}-propionil]-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]-benzodiazepint és 0,7 g (6 mmol) fumársavat 60 cm³ etanol és 90 cm³ diklórméthan elegyében 30 percet forralunk. A reakcióelegyet melegen szűrjük, bepároljuk és 50 cm³ dietil-éterben szuszpendáljuk. A kapott kristályokat szűrjük. Így 1,75 g (73 %) címszerinti vegyületet nyerünk, amelynek olvadáspontja 162-164 °C.

Elemanalízis: C₃₈H₄₅N₅O₁₄ (795,81) képlet alapján:

számított: C 57,35 %, H 5,70 %, N 8,80 %;
mért: C 57,25 %, H 5,67 %, N 8,84 %.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7,38 (2H, d, J 8,7 Hz); 7,01 (1H, s); 6,92 (2H, m), 6,84 (2H, m), 6,62 (7H, m), 6,07 (1H, s), 6,06 (1H, s); 4,95 (1H, m); 3,75 (3H, s); 3,34 (1H, d, J=15,3 Hz), 3,22 (1H, d, J=15,3 Hz), 2,90 (4H, m), 2,80 (1H, dd, J=5,3 Hz, J=13,6 Hz), 2,63 (4H, m), 2,47 (1H, m), 1,18 (3H, d, J 6,2 Hz).

24. példa

(±)-5-(4-Amino-fenil)-7,8-dihidro-8-metil-7-(morpholino-acetil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin

5,00 g (11,0 mmol) (±)-7,8-dihidro-8-metil-7-(morpholino-acetil)-5-(4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepint 50 cm³ etanolban feloldunk és ehhez hozzáadunk 0,50 g 10 %-os csontszenes palládium katalizátor 1,0 cm³ vizes szuszpenzióját. Ezután a reakcióelegyhez hozzácsapjuk 4,00 g (47,6 mmol) kálium-formiát 4,0 cm³ vízzel készült oldatát A reakcióelegyet 2 órán át

szobahőmérsékleten kevertetjük, majd még 2,00 g (23,8 mmol) kálium-formiát 2,0 cm³ vízzel készült oldatát adjuk a reakcióelegyhez. További két órás keverés után a katalizátort kiszűrjük, mossuk sok etanollal, az oldószert vákuumban bepároljuk és 100 cm³ dietil-éterben szuszpendáljuk a maradékot. A kapott kristályokat szűrjük és a nyers terméket acetonitril-víz elegyből átkristályosítjuk. Így 3,00 g (65 %) címszerinti vegyületet nyerünk, amelynek olvadáspontja 254-256 °C.

Elemanalízis: C₂₃H₂₆N₄O₄ (422,49) képlet alapján:

számított: N 13,26 % H 6,20 %

mért: N 13,12 % H 6,48 %

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,49 (2H, d, J=8,6 Hz), 6,75 (1H, s), 6,68 (2H, d, J=8,6 Hz), 6,58 (1H, s), 6,00 (1H, s), 5,97 (1H, s), 5,19 (1H, m), 4,1 (2H, bs), 3,69 (4H, t, J=4,6 Hz), 3,36 (1H, d, J=15,8 Hz), 3,07 (1H, d, J=15,8 Hz), 2,64 (2H, m), 2,53 (4H, m), 1,30 (3H, d, J=6,4 Hz).

25. példa

(±)-5-(4-Amino-fenil)-7-[2-(N-benzil-N-(2-morfolino-ethyl)-amino)-acetyl]-7,8-dihidro-8-metil-9H-1,3-dioxolo[4,5][2,3]benzodiazepin

5,10 g (8,7 mmol) 7-[2-(N-benzil-N-(2-morfolino-ethyl)-amino)-acetyl]-7,8-dihidro-8-metil-5-(4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5][2,3]benzodiazepint 120 cm³ metanolban feloldunk és ehhez hozzáadunk 1,30 g 10 %-os csontszenes palládium katalizátor 11 cm³ vizes szuszpenzióját. Ezután a reakcióelegyhez hozzácsepegtetünk 7,70 cm³ (15,8 mmol) hidrazin-hidrátot. A reakcióelegyet 24 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd még 2,00 cm³ (4,1 mmol) hidrazin-hidrátot adunk a reakcióelegyhez. További 48 órás keverés után a katalizátort kiszűrjük, mossuk sok metanollal, az oldószert vákuumban bepároljuk és a maradékot aceton-hexán eluenssel szilikagélen (Kieselgel G, 0,2-0,063 mm) kromatografáljuk. Így 3,70 g (77 %) címszerinti vegyületet nyerünk, amelynek olvadáspontja 68-70 °C.

Elemanalízis: C₃₂H₃₇N₅O₄ (555,683) képlet alapján:

számított: N 12,60 % H 6,71 %

mért: N 12,16 % H 6,93 %

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,43 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,25 (5H, m), 6,76 (1H, s), 6,64 (2H, d, J=8,7 Hz), 6,51 (1H, s), 6,01 (1H, s), 5,97 (1H, s), 5,20 (1H, m), 3,99 (2H, bs), 3,84 (2H, s), 3,68 (1H, d, J=16,8 Hz), 3,63 (4H, t, J=4,6 Hz), 3,25 (1H, d, J=16,8 Hz), 2,82 (2H, m), 2,65 (2H, m), 2,43 (2H, m), 2,36 (4H, m), 1,26 (3H, d, J=6,2 Hz).

Szabadalmi igénypontok

1. Az (I) általános képletű 7,8-dihidro-8-metil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]-benzodiazepin-származék, ahol

R¹ jelentése egy -(CH₂)_n-CO- (CH₂)_m-R általános képletű csoport, ahol

R jelentése halogénatom, piridilcsoport vagy egy -N R³R⁴ általános képletű csoport, ahol

R³ és R⁴ jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxicsoprt, aminocsoprt, adott esetben egy vagy két 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoport, vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenilcsoporttal vagy egy 5- vagy 6-tagú telített heterociklusos csoporttal helyettesített, ahol a heterociklusos csoport heteroatomként 1-3 nitrogénatomot vagy egy nitrogén- és egy oxigénatomot tartalmaz és adott esetben fenilcsoporttal helyettesített, amely adott esetben 1-3 szubsztituenst hordoz, ahol a szubsztituens 1-4 szénatomos alkoxicsoprt, vagy

R³ és R⁴ a szomszédos nitrogénatommal és adott esetben egy további nitrogén- vagy oxigénatommal együtt egy 5- vagy 6-tagú, telített vagy telítetlen heterociklusos csoportot képez, amely adott esetben fenilcsoporttal helyettesített, ahol a fenilcsoport adott esetben 1-3 szubsztituenst hordoz, amely 1-4 szénatomos alkoxicsoprt,

n értéke 0, 1 vagy 2,

m értéke 0, 1 vagy 2,

R² jelentése nitrocsoprt, aminocsoprt vagy (1-4 szénatomos alkanoil)-amino-csoprt,

és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sói.

2. Az 1. igénypont szerinti 7,8-dihidro-8-metil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-származék, ahol

R^1 jelentése egy $-(CH_2)_n-CO-(CH_2)_m-R$ általános képletű csoport, ahol

R jelentése klóratom, piridilcsoport vagy egy $-NR^3R^4$ általános képletű csoport, ahol

R^3 és R^4 jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom,

ciklopropil-csoport, 1-4 szénatomos alkoxicsoport,

aminocsoport, adott esetben egy vagy két metilcsoporttal helyettesített fenilcsoport, vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenilcsoporttal vagy egy

5- vagy 6-tagú telített heterociklusos csoporttal helyettesített, ahol a heterociklusos csoport heteratomként egy vagy két nitrogénatomot vagy egy nitrogén- és egy oxigénatomot tartalmaz és adott esetben fenilcsoporttal helyettesített, amely adott esetben 1-3 metoxicsoporttal helyettesített, vagy

R^3 és R^4 a szomszédos nitrogénatommal és adott esetben egy további nitrogén- vagy oxigénatommal együtt egy 5- vagy 6-tagú telített vagy telítetlen heterociklusos csoportot képez, amely adott esetben fenilcsoporttal helyettesített, ahol a fenilcsoport adott esetben 1-3 metoxicsoporttal helyettesített,

n értéke 0, 1 vagy 2,

m értéke 0, 1 vagy 2,

R^2 jelentése nitrocsoport vagy aminocsoport,

és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sói.

3. A 2. igénypont szerinti 7,8-dihidro-8-metil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-származék, ahol

R^3 és R^4 jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom, ciklopropilcsoport, metoxicsoport, aminocsoport, dimetil-amino-fenil-csoport

vagy 1-2 szénatomos alkilcsoport, amely fenilcsoporttal, morfolinocsoporttal vagy piperazinilcsoporttal helyettesített, ahol a piperazinilcsoport metoxi-fenil-csoporttal helyettesített, vagy R^3 és R^4 a szomszédos nitrogénatommal és adott esetben egy további nitrogén- vagy oxigénatommal együtt imidazolil-, morfolino- vagy piperazinilcsoportot képez, ahol a piperazinilcsoport metoxi-fenil-csoporttal helyettesített,

n értéke 0 vagy 1,

m értéke 0 vagy 1,

R^2 jelentése nitro- vagy aminocsoport, és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sói.

4. A 3. igénypont szerinti 7,8-dihidro-8-metil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-származék, ahol R^3 jelentése hidrogénatom, R^4 jelentése ciklopropilcsoport, metoxicsoport vagy aminocsoport, n értéke 0, m értéke 0, R^2 jelentése aminocsoport, és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sói.

5. Eljárás az (I) általános képletű 7,8-dihidro-8-metil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-származék, ahol R^1 és R^2 jelentése az 1. igénypontban megadott, és gyógyászagilag alkalmas savaddíciós sói előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) az R^1 helyén egy $-(CH_2)_n-CO-(CH_2)_m-R$ általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol R jelentése halogénatom vagy piridilcsoport, n értéke 0,1 vagy 2, m értéke 0, 1 vagy 2, R^2 jelentése nitrocsoport, a (III) képletű 7,8-dihidro-8-metil-5-(4-nitrofenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepint egy (VI) általános képletű reagenssel, ahol Y jelentése kilépő csoport, R^5 jelentése halogénatom vagy piridilcsoport, reagáltatjuk; vagy

b) az R¹ helyén egy -(CH₂)_n-CO- (CH₂)_m-R általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol R jelentése imidazolilcsoport, n értéke 0, m értéke 0, R² jelentése nitrocsoport, a (III) képletű 7,8-dihidro-8-metil-5-(4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepint 1,1'-karbonil-diimidazollal reagáltatjuk; vagy

c) az R¹ helyén egy -(CH₂)_n-CO- (CH₂)_m-R általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol R jelentése egy -NR³R⁴ általános képletű csoport, ahol R³, R⁴, n és m jelentése az (I) általános képletnél megadott, R² jelentése nitrocsoport, a (III) képletű 7,8-dihidro-8-metil-5-(4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepint egy (VI) általános képletű reagenssel, ahol Y és R⁵ jelentése, egymástól függetlenül, kilépő csoport, n és m jelentése a fenti, reagáltatjuk, majd a képződő (IV) általános képletű benzodiazepin-származékot, ahol X jelentése kilépő csoport, n és m jelentése a fenti, egy (VII) általános képletű aminnal, ahol R³ és R⁴ jelentése a fenti, reagáltatjuk;

és kívánt esetben egy kapott, R² helyén nitrocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet, ahol R¹ jelentése az (I) általános képletnél megadott, redukcióval az R² helyén aminocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté alakítunk,

és kívánt esetben egy kapott, R² helyén aminocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet, ahol R¹ jelentése az (I) általános képletnél megadott, egy 1-4 szénatomos alkánsavval vagy aktív acilező származékával reagáltatunk,

és kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű bázist gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóvá alakítunk, vagy savaddíciós sójából felszabadítjuk.

6. Gyógyászati készítmény,
azzal jellemzve, hogy

hatóanyagként egy (I) általános képletű 7,8-dihidro-8-metil-9H-1,3-dioxolo-[4,5-h][2,3]benzodiazepin-származékot, ahol

R^1 jelentése egy $-(CH_2)_n-CO-(CH_2)_m-R$ általános képletű csoport, ahol

R jelentése halogénatom, piridilcsoport vagy egy $-N R^3R^4$ általános képletű csoport, ahol

R^3 és R^4 jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxicsoprt, aminocsoprt, adott esetben egy vagy két 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoport, vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenilcsoporttal vagy egy 5- vagy 6-tagú telített heterociklusos csoporttal helyettesített, ahol a heterociklusos csoport heteroatomként 1-3 nitrogénatomot vagy egy nitrogén- és egy oxigénatomot tartalmaz és adott esetben fenilcsoporttal helyettesített, amely adott esetben 1-3 szubsztituenst hordoz, ahol a szubsztituens 1-4 szénatomos alkoxicsoprt, vagy

R^3 és R^4 a szomszédos nitrogénatommal és adott esetben egy további nitrogén- vagy oxigénatommal együtt egy 5- vagy 6-tagú, telített vagy telítetlen heterociklusos csoportot képez, amely adott esetben fenilcsoporttal helyettesített, ahol a fenilcsoport adott esetben 1-3 szubsztituenst hordoz, amely 1-4 szénatomos alkoxicsoprt,

n értéke 0, 1 vagy 2,

m értéke 0, 1 vagy 2,

R^2 jelentése nitrocsoprt, aminocsoprt vagy (1-4 szénatomos alkanoil)-amino-csoprt,

vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját tartalmazza egy vagy több szokásos vivőanyag mellett.

7. A 6. igénypont szerinti gyógyászati készítmény,

a z z a l j e l l e m e z v e, hogy

hatóanyagként egy (I) általános képletű 7,8-dihidro-8-metil-9H-1,3-dioxolo-[4,5-h][2,3]benzodiazepin-származékot, ahol

R^1 jelentése egy $-(CH_2)_n-CO-(CH_2)_m-R$ általános képletű csoport, ahol

R jelentése klóratom, piridilcsoport vagy egy $-NR^3R^4$ általános képletű csoport, ahol

R^3 és R^4 jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom,

ciklopropil-csoport, 1-4 szénatomos alkoxicsoport, aminocsoport, adott esetben egy vagy két metilcsoporttal helyettesített fenilcsoport, vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenilcsoporttal vagy egy 5- vagy 6-tagú telített heterociklusos csoporttal helyettesített, ahol a heterociklusos csoport heteratomként egy vagy két nitrogénatomot vagy egy nitrogén- és egy oxigénatomot tartalmaz és adott esetben fenilcsoporttal helyettesített, amely adott esetben 1-3 metoxicsoporttal helyettesített, vagy

R^3 és R^4 a szomszédos nitrogénatommal és adott esetben egy további nitrogén- vagy oxigénatommal együtt egy 5- vagy 6-tagú telített vagy telítetlen heterociklusos csoportot képez, amely adott esetben fenilcsoporttal helyettesített, ahol a fenilcsoport adott esetben 1-3 metoxicsoporttal helyettesített,

n értéke 0, 1 vagy 2,

m értéke 0, 1 vagy 2,

R^2 jelentése nitrocsoport vagy aminocsoport,

vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját tartalmazza.

8. A 7. igénypont szerinti gyógyászati készítmény,

a z z a l j e l l e m e z v e, hogy

hatóanyagként egy (I) általános képletű 7,8-dihidro-8-metil-9H-1,3-dioxolo-[4,5-h][2,3]benzodiazepin-származékot, ahol

R^3 és R^4 jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom, ciklopropilcsoport, metoxicsoport, aminocsoport, dimetil-amino-fenil-csoport vagy 1-2 szénatomos alkilcsoport, amely fenilcsoporttal, morfolinocsoporttal vagy piperazinilcsoporttal helyettesített, ahol a piperazinilcsoport metoxi-fenil-csoporttal helyettesített, vagy R^3 és R^4 a szomszédos nitrogénatommal és adott esetben egy további nitrogén- vagy oxigénatommal együtt imidazolil-, morfolino- vagy piperazinilcsoportot képez, ahol a piperazinilcsoport metoxi-fenilcsoporttal helyettesített,

n értéke 0 vagy 1,

m értéke 0 vagy 1,

R^2 jelentése nitro- vagy aminocsoport, vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját tartalmazza.

9. Gyógyászati kezelési eljárás,

a z z a l j e l l e m e z v e, hogy

a különösen epilepsziában, neurodegeneratív betegségben szenvedő vagy stroke utáni állapotban lévő betegnek egy (I) általános képletű 7,8-dihidro-8-metil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-származék, ahol

R^1 jelentése egy $-(CH_2)_n-CO-(CH_2)_m-R$ általános képletű csoport, ahol

R jelentése halogénatom, piridilcsoport vagy egy $-NR^3R^4$ általános képletű csoport, ahol

R^3 és R^4 jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom, 3-6

szénatomos cikloalkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxi-

csoport, aminocsoport, adott esetben egy vagy két 1-4

szénatomos alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoport,

vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely adott

esetben fenilcsoporttal vagy egy 5- vagy 6-tagú telített

heterociklusos csoporttal helyettesített, ahol a hetero-

ciklusos csoport heteroatomként 1-3 nitrogénatomot

vagy egy nitrogén- és egy oxigénatomot tartalmaz és adott

esetben fenilcsoporttal helyettesített, amely adott esetben

1-3 szubsztituenst hordoz, ahol a szubsztituens 1-4 szénatomos alkoxicsoport, vagy

R^3 és R^4 a szomszédos nitrogénatommal és adott esetben egy további nitrogén- vagy oxigénatommal együtt egy 5- vagy 6-tagú, telített vagy telítetlen heterociklusos csoportot képez, amely adott esetben fenilcsoporttal helyettesített, ahol a fenilcsoport adott esetben 1-3 szubsztituenst hordoz, amely 1-4 szénatomos alkoxicsoport,

n értéke 0, 1 vagy 2,

m értéke 0, 1 vagy 2,

R^2 jelentése nitrocsoport, aminocsoport vagy (1-4 szénatomos alkanoil)-amino-csoport,

vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sója nem-toxikus mennyiségét adjuk be.

10. Eljárás különösen epilepszia, neurodegeneratív betegség vagy stroke utáni állapot kezelésére alkalmas gyógyászati készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy

egy (I) általános képletű 7,8-dihidro-8-metil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-származékot, ahol

R^1 jelentése egy $-(CH_2)_n-CO-(CH_2)_m-R$ általános képletű csoport, ahol

R jelentése halogénatom, piridilcsoport vagy egy $-NR^3R^4$ általános képletű csoport, ahol

R^3 és R^4 jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom, 3-6

szénatomos cikloalkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxicsoport, aminocsoport, adott esetben egy vagy két 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoport,

vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenilcsoporttal vagy egy 5- vagy 6-tagú telített heterociklusos csoporttal helyettesített, ahol a heterociklusos csoport heteroatomként 1-3 nitrogénatombot

vagy egy nitrogén- és egy oxigénatombot tartalmaz és adott

esetben fenilcsoporttal helyettesített, amely adott esetben 1-3 szubsztituenst hordoz, ahol a szubsztituens 1-4 szénatomos alkoxicsoport, vagy

R^3 és R^4 a szomszédos nitrogénatommal és adott esetben egy további nitrogén- vagy oxigénatommal együtt egy 5- vagy 6-tagú, telített vagy telítetlen heterociklusos csoportot képez, amely adott esetben fenilcsoporttal helyettesített, ahol a fenilcsoport adott esetben 1-3 szubsztituenst hordoz, amely 1-4 szénatomos alkoxicsoport,

n értéke 0, 1 vagy 2,

m értéke 0, 1 vagy 2,

R^2 jelentése nitrocsoport, aminocsoport vagy (1-4 szénatomos alkanoil)-amino-csoport,

vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját egy vagy több, a gyógyszerkészítésben szokásos vivőanyaggal együtt gyógyszerkészítménnyé alakítunk.

4

3 lap rajz

János Melinda



ECIS GYÓGYSZERGYÁR RT.

[Signature]

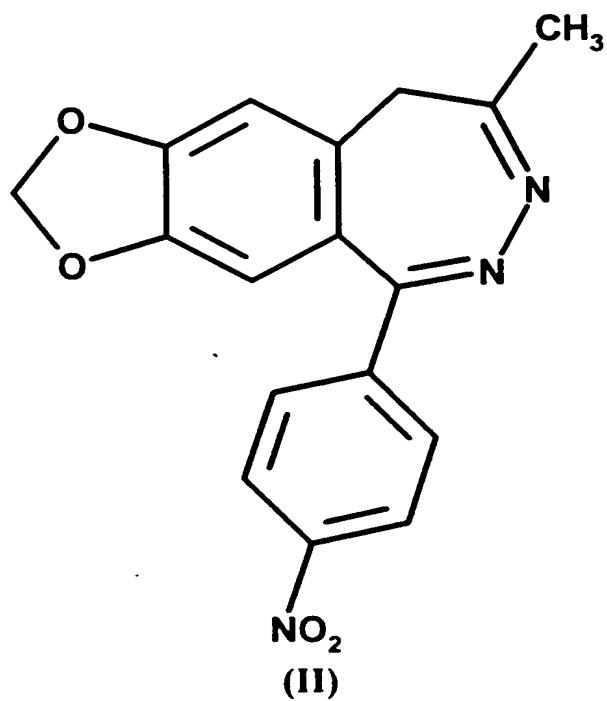
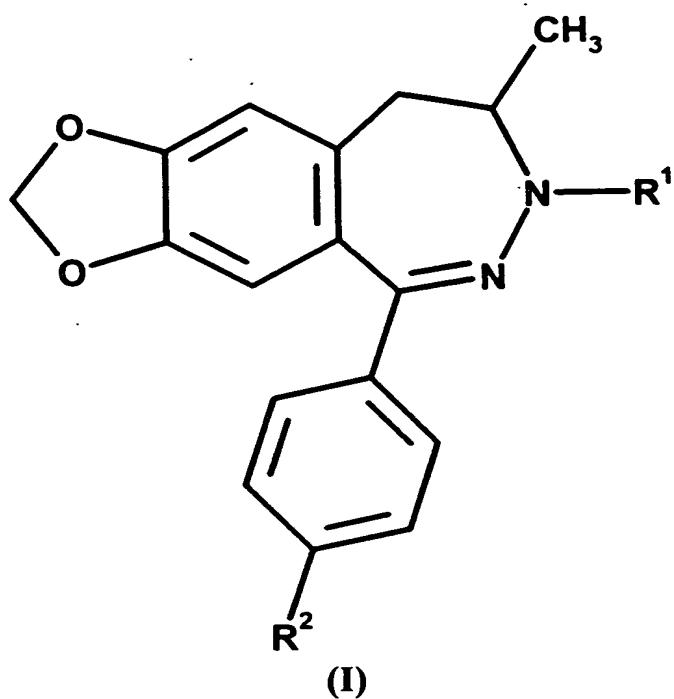
[Signature]

1382/97

25.06.1

3/1

NYOMDAPÉLDÁNY



EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.

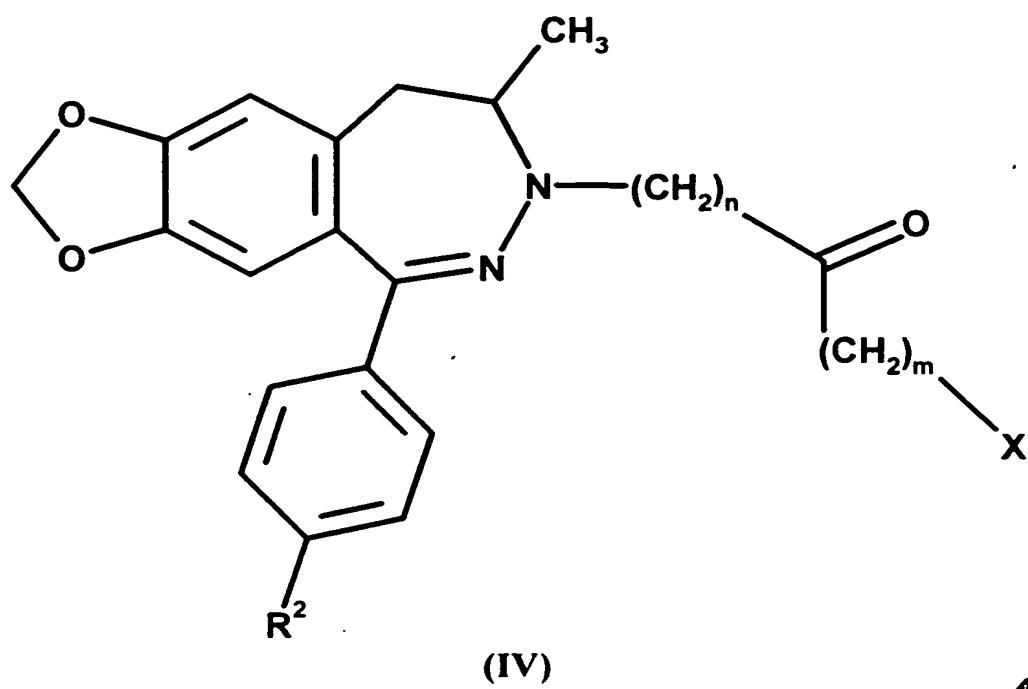
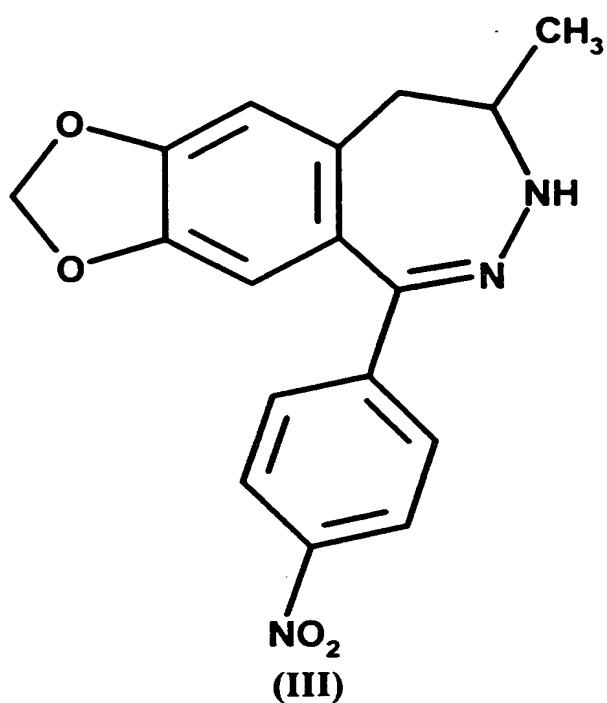
Abelt

4

1382/97

25061

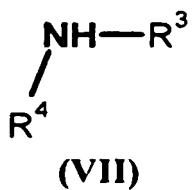
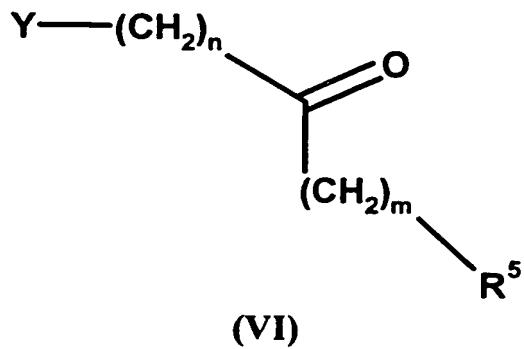
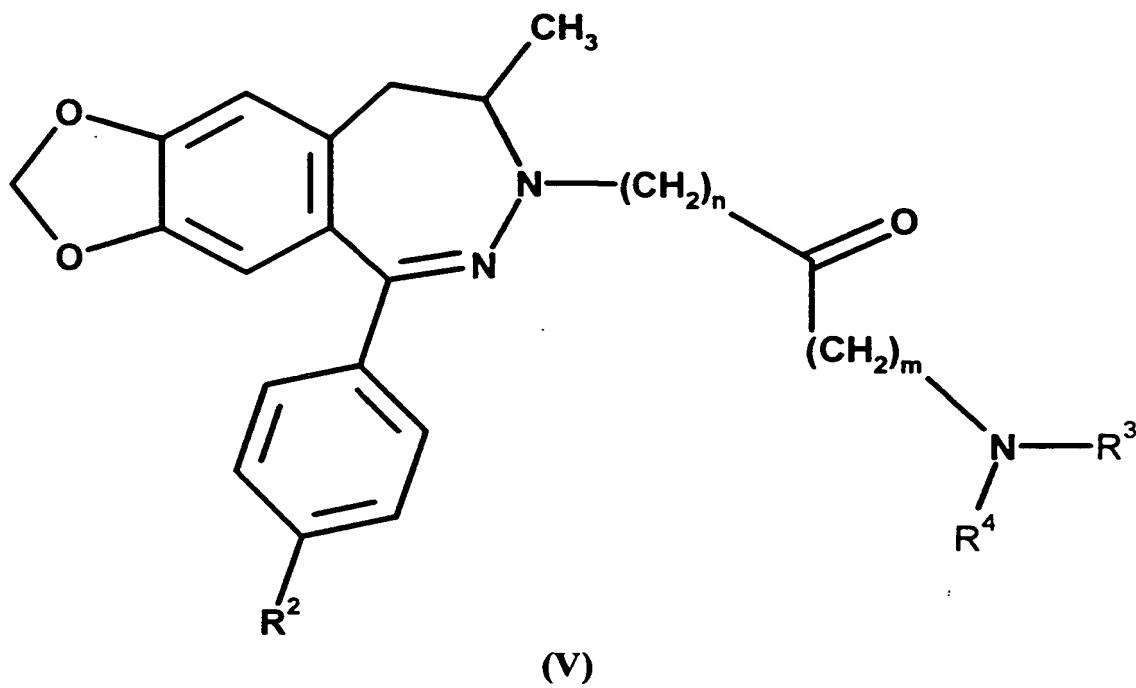
3/2



1382/97

25881

3/3




 EGIS
 EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.

4

8

Bldt